Aus der medizinischen Abteilung des Inselspitals Bern
Chefarzt: Prof. Dr. *A. Schüpbach*

BEITRAG ZUR KENNTNIS DER OSTEOPSATHYROSE (TYPUS LOBSTEIN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität BERN

Vorgelegt von
PAUL FUNK
aus Nidau

Bern 1940
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der medizinischen Abteilung des Inselspitals Bern
Chefarzt: Prof. Dr. *A. Schüpbach*

BEITRAG ZUR KENNTNIS DER OSTEOPSATHYROSE (TYPUS LOBSTEIN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität BERN

Vorgelegt von
PAUL FUNK
aus Nidau

Bern 1940
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *A. Schüpbach* von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, 12. Juli 1939.

Der Dekan der med. Fakultät:
Prof. *Klaesi*.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
70. Jahrgang 1940, Nr. 22, Seite 473

Im Jahre 1825 gab *Lobstein* als erster die genaue Beschreibung eines Krankheitsbildes, das er als Osteopsathyrose (O. p.)[1]) bezeichnete. Es handelt sich dabei um eine generalisierte Skeletterkrankung, die sich anatomisch durch die großen Markräume und die dünne Kortikalis der Knochen zu erkennen gibt und die entsprechend diesem Substrat ihren klinischen Ausdruck in einer hochgradigen Tendenz zur Knochenbrüchigkeit findet. Erst 70 Jahre später machten *Spurway* und kurz darauf *Eddowes* auf das Zusammentreffen dieser Form der Knochenbrüchigkeit mit einer eigentümlichen Blaufärbung der Skleren aufmerksam; beide erkannten auch, daß es sich bei der O.p. um ein Erbleiden handelt. Allerdings war schon im 18. Jahrhundert von dem schwedischen Arzte *Ekmann* über eine Familie berichtet worden, in der mehrere Glieder zahlreiche Spontanfrakturen erlitten hatten, und 1841 war von *Ammon* das familiäre Auftreten von blauen Skleren bekanntgegeben worden. Der Zusammenhang jedoch der beiden Symptome war diesen Autoren, wie auch *Lobstein*, entgangen. 1912 beschrieb *Adair-Dighton* als weiteres, bei O.p. häufig zu beobachtendes Zeichen die Schwerhörigkeit. Eine ausgezeichnete zusammenfassende Darstellung des Krankheitsbildes stammt von *Van der Hoeve* und *de Kleijn* (1917), die an Hand von Stammbäumen auch eine nähere

---

[1]) Zur Namengebung ist zu bemerken, daß Osteopsathyrose (ψαθυρόσ = zerbrechlich) nur Knochenbrüchigkeit an sich bedeutet; da es aber mehrere mit diesem Symptom verbundene Knochenkrankheiten gibt (Osteogenesis imperfecta, Osteosklerose Albers-Schönberg etc.), so scheint es angezeigt, die Affektion, die hier behandelt wird, als Lobsteinsche Osteopsathyrosis zu bezeichnen. Es sei darauf hingewiesen, daß allerdings in der Literatur, besonders der französischen, die Lobsteinsche O. p. auch an den Namen von *Spurway* und *v. d. Hoeve* geknüpft wird, die sich um die Erkennung des Leidens ebenfalls verdient gemacht haben (Syndrome de Spurway-van der Hoeve). Die Amerikaner nennen die Affektion kurzweg „brittle bones and blue scleras". Die Bezeichnung als Osteogenesis imperfecta tarda ist wegen des in ihr enthaltenen Widerspruchs abzulehnen.

Charakterisierung des Erbganges zu geben versuchten. *Cornil, Berthier* und *Sild* endlich beobachteten im Jahre 1937 das Vorkommen von blauen Trommelfellen bei der Lobsteinschen O.p.

I.

Der Besprechung von Krankheitsbild, Pathogenese und Therapie der Lobsteinschen O.p. soll die Aufführung von *eigenen Beobachtungen*[2]) vorausgehen:

Fall 1. *Marie-Louise M.*, geb. 1928, Spitaleintritt: 19. November 1938. Anamnese: Die Geburt erfolgte nach normaler Schwangerschaft, Geburtsgewicht 3½ kg. Der Mutter fiel bald auf, daß das Kind nicht wie andere Säuglinge die Fäuste aufstellte, sondern sie schlaff nach unten hängen ließ; ihre Annahme, daß eine Fraktur vorliege, wurde vom Arzt aber nicht bestätigt. Das Kind entwickelte sich in normaler Weise; normale Dentition, Gehenlernen in normaler Zeit. Von den Eltern war schon früh die intensiv blaue Skleralfarbe bemerkt worden. Im 4. Lebensjahr trat nach einem leichten Sturz der erste nachgewiesene Bruch auf, der innerhalb 4 Wochen ausheilte. Seither erlitt das Mädchen eine Anzahl weiterer Knochenbrüche, die wir als Spontanfrakturen bezeichnen dürfen, da sie auf mechanische Einwirkungen erfolgten, die den Namen Trauma kaum verdienen (Herunterrutschen vom Sofa, Ausgleiten auf ebener Erde, Blumenpflücken!). Eine vor 2 Jahren erlittene Fraktur des rechten Oberschenkels, nahe am Kniegelenk, führte zu einer erheblichen Verkürzung des Beines, so daß das Mädchen seither stark hinkt. Durch die daraus resultierende Mehrbelastung des normalen linken Beines trat eine rasch zunehmende Verkrümmung des Unterschenkels auf. Während des Spitalaufenthaltes endlich, glitt das Mädchen im Zimmer aus und brach sich den linken Unterschenkel an der Stelle der größten Verkrümmung, zugleich mit dem linken Vorderarm. Bis jetzt hat das Kind 10 Frakturen erlitten, die sich auf die obern und untern Extremitäten gleichmäßig verteilen (1 mal Oberarm, 4 mal Vorderarm, 1 mal Oberschenkel, 4 mal Unterschenkel).

Untersuchungsbefund

Grazil gebautes Mädchen in gutem Allgemeinzustand, von normaler Intelligenz (Abb. 1 und 2). Auffallend ist der stark entwickelte Pannikulus adiposus an Stamm und Extremitäten (Bewegungsbehinderung durch die Frakturfolgen!). Muskulatur mäßig entwickelt, schlaff. Keine Brüchigkeit der Haare, keine Nagelveränderungen. Das Gewicht beträgt 40 kg., bei einer Größe von 138 cm. Schädel normal konfiguriert, symmetrisch, ohne eindrückbare Stellen. Fontanellen geschlossen. Ausgesprochene Blaufärbung der Skleren (Abb. 3) bei brauner Iris. Bulbusdruck und Augenhintergrundsbefund normal. — Otologische Untersuchung (Ohrenklinik): Rechts zeigt das Trommelfell bis auf eine leichte Einziehung ein normales Relief, Oberfläche reizlos, dreieckiger Reflex normal; Rand und Hammergriffgegend deutlich blau-grau gefärbt, während im Zentrum das Promontorium rötlich durchschimmert (Abb. 4). Links: Trommelfell etwas stärker eingezogen, mit peripher gelegenem Reflex; sonst gleiche Verhält-

[2]) Fall 1 und 1e) wurden durch Herrn Prof. *Schüpbach* am 3. November 1938 im Mediz. Bezirksverein Bern vorgestellt.

nisse wie rechts. Die bläuliche Farbe am Rand auch hier sehr deutlich. Normaler Befund der Hörprüfung. — Keine Zahnanomalien. Wirbelsäule normal, nicht verbogen. — Brust und Bauchorgane o. B. Urin normal. Extremitäten: Gliedmassen im Verhältnis zum Rumpf von normaler Länge. Verkürzung des rechten Beines um 6 cm, mit starkem Kniegelenkserguß (Kapselreizung durch anliegenden Frakturkallus!), Verbiegung des linken Unterschenkels nach vorn unter Bildung einer Säbelscheidenform der Tibia. An den Armen keine Residuen alter Frakturen. Die Hände und

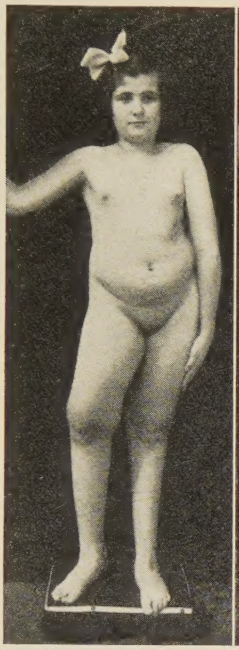


Abb. 1.
Gesamthabitus.

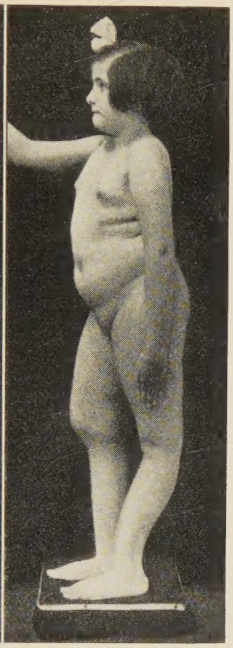


Abb. 2.
Verkrümmung der Unterschenkel.

Füße sind lang und schmal, schlanke „gotische" Finger und Zehen. Die Gelenke sind alle überstreckbar mit Ausnahme des durch den kapselnahen Frakturkallus behinderten rechten Kniegelenks. Mit der linken Ferse kann mühelos der Nacken berührt werden. Die Hand und Fingergelenke zeigen Hyperextension von über 90 Grad.

Röntgenbefunde des Skelettes

Es besteht eine außerordentlich hochgradige Porose im Bereich des gesamten Skelettsystemes, die im Bereich der untern Extremitäten allerdings wesentlich ausgeprägter vorhanden ist als an den obern Extremitäten. Die Spongiosa ist aufgelockert, die Kortikalis stark verdünnt, die

Abb. 3. Fall 1. Blaue Skleren (Infrarotaufnahme).

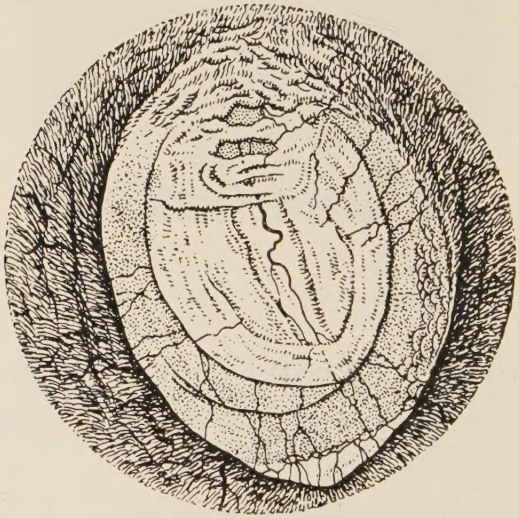


Abb. 4. Blaues Trommelfell. Aeußerer Ring, grobgestrichelt: Gehörgang Innerer Ring, punktiert: Blaue Trommelfellzone. Zentrum, fein gestrichelt: Gelblich-weiße Trommelfellzone, in der oberen Partie zwei kleine blaue Stellen.

periostale Reaktion gering. Diaphysen leicht gekrümmt, durch ihre Schmalheit auffallend, insbesondere Fibula und Mittelfußknochen sind von bizarrer Schlankheit (Abb. 5, 6, 7, 8); Epiphysen mit wenig Struktur, von großer Durchsichtigkeit. Im untern Drittel des rechten Femur findet sich eine, unter starker Kallusbildung geheilte Fraktur mit Verschiebung der Fragmente. Im ganzen Verlauf der Wirbelsäule, namentlich in dem thorakalen und lumbalen Bereich zeigen die Wirbel eine konkave Eindellung ihrer Schlußplatten (Fischwirbel) (Abb. 9). Schädel ohne Veränderung, keine Wülste, Sella normal. — *Nervensystem:* o. B. Die elektrische Prüfung der Muskulatur ergibt vollkommen normale Verhältnisse.

Abb. 5. Abb. 6.

Abb. 5. Fall 1. Unterschenkelfraktur, seitl. Hochgradige Osteoporose, dünne Kortikalis, Auflockerung der Spongiosa. Säbelscheidentibia. — Abb. 6. Fall 1. Unterschenkelfraktur a—p. Extrem dünne Fibula.

Laboratoriumsuntersuchungen

Blutbild	Hglb.	81%	Index	0,9
	Erythrozyten . .	4,7 Mill.		
	Retikulozyten . .	4‰		
	Thrombozyten . .	164,000		
	Leukozyten . . .	6400	davon	
			Basophile . . .	0,5%
			Eosinophile . .	1,5%
			Neutrophile . .	56,5%
			Lymphozyten .	31,5%
			Große Monoz. .	10,0%

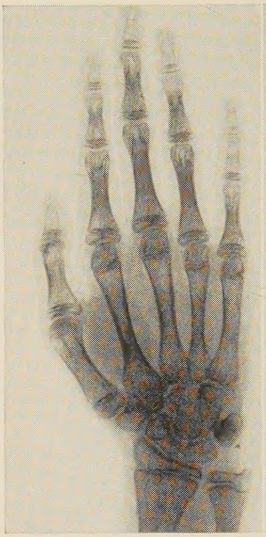


Abb. 7.

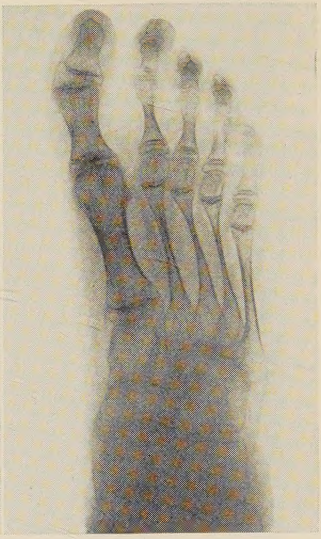


Abb. 8.

Fall 1. Handskelett. Fußskelett.

Abb. 9. Fall 1. Wirbelsäule Fischwirbelbildung.

Senkungsreaktion der Erythrozyten: 22 mm in der 1., 40 mm in der 2. Stunde.

Alkalireserve: 64,3 (*van Slyke*).

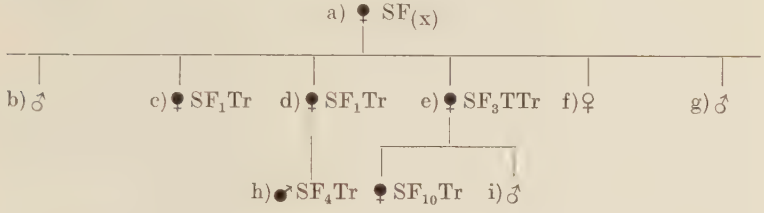
Blutzucker: Normale Verhältnisse, auch im Belastungsversuch.

Wassermannsche Reaktion im Blut: Negativ.

Blutserum klar, von normaler Farbe:

Phosphatase . .	*12,0 E* (*Bodansky*)	Normalwert:	5,0— 7,0 E
Kalzium	11,47 mg%	,,	9 —11,0 mg%
Phosphor (anorg.)	6,36 ,,	,,	4 — 6,0 ,,
Magnesium . . .	2,42 ,,	,,	1,5— 3,0 ,,
Gesamt-Eiweiß (Refraktion) .	8,2%	,,	8%
Grundumsatz . .	—2%		

Familienanamnese: Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren, blaue Trommelfelle, Schwerhörigkeit finden sich bei verschiedenen Gliedern der Familie:



Marie-Louise M.

S = Blaue Skleren
F = Frakturen
T = Schwerhörigkeit
Tr = Blaue Trommelfelle

a) Die Großmutter der Pat. (mütterlicherseits) soll blaue Skleren aufgewiesen und mehrere Frakturen erlitten haben, während ihre 11 Geschwister alle groß und stark gebaut gewesen seien, ohne die genannten Erscheinungen; sie allein schwächlich und von kleiner Statur. Ueber die Urgroßeltern konnte nichts in Erfahrung gebracht werden.

b) Gesunder 42jähriger Mann, von normaler Größe (nach Angaben, nicht untersucht).

c) Kleine und grazile, 40jähr. Frau, mit blauen Skleren, blauen Trommelfellen, 1 Knochenbruch mit 20 Jahren nach Sturz mit dem Fahrrad (Spontanfraktur?) Serum: Phosphatase: 1,5 E (*Bodansky*), Kalzium 9,93 mg%, Anorg. Phosphor 2,92 mg%, Magnesium 2,52 mg%.

d) Schmächtige, 38jähr. Frau. Mit 14½ Jahren Fraktur des Vorderarmes nach Sturz. Blaue Skleren, blaue Trommelfelle.

e) 34jähr. Frau, von gleichem Habitus wie c und d. Blaue Skleren, drei Frakturen nach unbedeutenden Traumen im Kindesalter, normale Trommelfelle. Seit 1932 zunehmende Schwerhörigkeit; nach Angaben des behandelnden Spezialisten handelt es sich um eine typische Otosklerose. Schädel normal konfiguriert. Röntgenbefund: Deutliche, wenn auch nicht hochgradige Porose, die im Bereich des Fußskeletts eher weniger ausgesprochen ist. Kortikalis verschmälert, unregelmäßig gestaltet. Auffallend graziler Bau des Fußskeletts (schmale Metatarsalia).

f) und g) Angeblich große, kräftig gebaute Personen, ohne Zeichen des familiären Leidens (nicht untersucht).

h) 12jähr. Knabe mit blauen Skleren und blauen Trommelfellen. Erlitt bis heute 4 Frakturen (2 mal Ellbogen), die erste mit 4 Jahren. Serum: Phosphatase: 7,98 E (*Bodansky*), Kalzium: 10,29 mg%, anorg. Phosphor: 5,42 mg%, Magnesium 3,07 mg%.

i) 7jähr. Knabe, vollkommen gesund.

Die Gatten von a, c und d waren vollkommen gesund und stammen aus gesunden Familien.

Zusammenfassung

10jähriges, grazil gebautes Mädchen mit abnormer Knochenbrüchigkeit (10 Frakturen), blauen Skleren, blauen Trommelfellen, Ueberdehnbarkeit der Gelenke, Verkrümmung der langen Röhrenknochen. Dieser klinische Befund sowie der radiologische von extrem dünner Kortikalis und Auflockerung der Spongiosa erlaubt in Verbindung mit dem nachgewiesenen Vorkommen analoger Krankheitszeichen in 3 Generationen der Familie die Annahme einer hereditären idiopathischen Osteopsathyrose vom Lobsteinschen Typus. Der Phosphatasegehalt des Serums ist nach *Bodansky* auf das Doppelte erhöht, während die Werte für Phosphor, Kalzium und Magnesium keine Abweichungen von der Norm aufweisen.

Ueber die Untersuchungsergebnisse bei 4 Verwandten dieses Patienten wird berichtet: blaue Skleren finden sich in allen Fällen, Knochenbrüchigkeit in ausgesprochener Weise in 2 Fällen, blaue Trommelfelle in 3 Fällen, Schwerhörigkeit in einem Fall (32jährig). Werte für Phosphor, Kalzium, Magnesium in 3 untersuchten Fällen der Familie normal, Phosphatasegehalt des Serums hier ebenfalls im Bereiche der Norm.

Fall 2. *Isaie M.*, geb. 1930, Spitaleintritt: 20. Februar 1939.

Die Geburt erfolgte nach normaler Schwangerschaft. Im 1. Lebensjahr ist einzig ein 2 Monate dauernder Brechdurchfall erwähnenswert, während die Entwicklung des Kindes im übrigen normal vor sich ging. Schon früh fielen intensiv blau gefärbte Skleren auf. Mit 20 Monaten lernte das Kind gehen, etwas später als die übrigen Kinder und mit mehr Mühe. Die erste Fraktur erlitt der Knabe mit 26 Monaten durch Ausgleiten (linker Oberschenkel). Normale Heilung, aber kurz darauf erfolgte eine neue Fraktur des linken Unterschenkels beim kräftigen Auftreten. Seit 1934 ist der Knabe ans Bett gefesselt; trotzdem er sich kaum bewegt, erlitt er immer wieder Frakturen, meist nach so unbedeutenden Traumen, daß dieselben von den Eltern gar nicht angegeben werden können. Bis heute hat der Knabe *39 Frakturen* erlitten, die letzte dieser großen Zahl auf der Reise ins Spital durch eine unvorsichtige Bewegung. Die überwiegende Anzahl der Brüche betraf die untern Extremitäten, nur 2 die Arme und hier wiederum beide den rechten Ellbogen. Die Brüche schmerzten kaum und heilten schnell. Der rechte Oberschenkel soll 7 mal betroffen worden sein, 1 mal der linke. Die übrigen Frakturen verteilen sich gleichmäßig auf beide

Unterschenkel. Frakturen der W. S., der Rippen etc. haben sich nie ereignet, wurden jedenfalls nicht nachgewiesen. Im Laufe der letzten Jahre ist unabhängig von Frakturen eine ständig zunehmende Verkrümmung der beiden Unterschenkel nach vorn aufgetreten, während die Oberschenkel schon früher die typische Ausbuchtung nach außen gezeigt haben sollen. Der Knabe ist der jüngste von 5 Geschwistern, die alle vollkommen gesund sind, weder blaue Skleren, noch Knochenbrüche aufweisen. Weder Eltern noch Großeltern weisen irgendwelche Krankheitszeichen auf, ebensowenig die weitere Verwandtschaft. Keine Verwandtenehen.

Abb. 10.
Fall 2. Gesamthabitus.

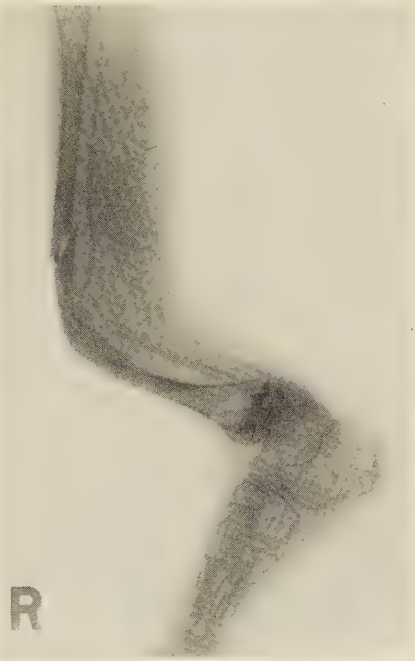


Abb. 11.
Fall 2. Unterschenkel seitlich mit Fraktur und Verbiegung.

Untersuchungsbefund

Zierlich gebauter, sehr lebhafter Knabe von blassem Aussehen, mit zarter durchscheinender Haut, geringem Pannikulus adiposus und schlaffer Muskulatur (Abb. 10). Haare, Nägel und Zähne vollkommen normal. Gewicht 21,3 kg. Größe: 120 cm. Normal konfigurierter, symmetrischer Schädel ohne eindrückbare Stellen.

Intensiv blau gefärbte Skleren bei bläulicher Farbe der Iris. Trommelfelle beiderseits vollständig reizlos, Lichtreflex vorhanden. Das Promontorium schimmert rötlich durch. Die Farbe der Trommelfelle ist kaum ab-

weichend von der Norm, das Gehör ist vollkommen normal. — Schilddrüse normal. Brust und Bauchorgane zeigen normale Verhältnisse. Blutdruck: 110/80 (RR). Gliedmassen: Extremitäten im Verhältnis zum Rumpf von normaler Länge. Ober- und Unterame sind in großem Radius gekrümmt; der rechte Ellbogen ist durch 2 alte Frakturen deformiert. Hände und Finger lang und schmal. Die Oberschenkel nach außen konvex gebogen (Hirtenstabform), rechts stärker als links (Abb. 10). Beide Unterschenkel zeigen eine Ausbuchtung nach vorn unter Abplattung der Tibia (Säbelscheidenform). Im untern Drittel sind beide scharf nach hinten abgeknickt mit Frakturkallus an der Umschlagstelle rechts. Füße ebenfalls lang und schmal mit langen dünnen Zehen. Ueberdehnbarkeit aller Gelenke, sowohl der großen, wie der kleinen. Im Bereich der W.S. außer einer leichten thorakalen Kyphose nichts Pathologisches.

Röntgenbefunde des Skeletts:

Hochgradige Porose mit Auflockerung der Spongiosa und Verdünnung der Kortikalis im Bereich des gesamten Knochensystems (Abb. 11). Die Veränderungen stimmen mit den in Fall 1 beschriebenen vollständig überein. Keine Fischwirbelbildung. Porose im Bereich der untern Gliedmassen deutlicher als an der obern Extremität. Nervensystem: Normale Verhältnisse. Keine Entartungsreaktion, kein verlangsamter Ablauf der Zuckung. Die Reizschwelle ist allgemein heraufgesetzt.

Laboratoriumsuntersuchungen

Blutbild	Hglb.	84%	Index 1,0
	Erythrozyten . .	5,1 Mill.	
	Retikulozyten .	3‰	
	Thrombozyten .	186,000	
	Leukozyten . .	5400 davon	
		Basophile	1%
		Eosinophile	5%
		Neutrophile	56%
		Lymphozyten	33%
		Große Monoz.	5%

Senkungsreaktion: 22 mm in der 1., 40 mm in der 2. Stunde.

Alkalireserve 64,3 (*van Slyke*).

Blutzucker: Normaler Nüchternwert, normaler Verlauf der Belastungskurve.

Wassermannsche Reaktion im Blut: Negativ.

Blutserum klar.

Phosphatase	*10,5 E (Bodansky)*
Kalzium	11,65 mg%
Anorganischer Phosphor . . .	3,17 mg%
Magnesium	6,73 mg%
Gesamt-Eiweiß (Refraktion) . .	7,9%
Grundumsatz	+8

Zusammenfassung

9jähriger graziler Knabe mit blauen Skleren, ausgesprochener Knochenbrüchigkeit (39 Frakturen)!, abnormen Knochenverbiegungen und Ueberdehnbarkeit der Gelenke. Radiologisch starke Porose, Auflockerung der Spongiosa, Verdünnung der Kortikalis. Serumwerte für Kalzium, Phosphor und Magnesium normal, Phosphatasegehalt mäßig erhöht. Keine Anhaltspunkte für das Vor-

kommen ähnlicher Erscheinungen in der Familie; über die Einreihung dieses scheinbar sporadischen Falles siehe unter Vererbungsverhältnisse (Seite 20).

II. Das klinische Syndrom

Nach übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren (*Bishop, Harman* etc.) handelt es sich bei den Trägern der Lobsteinschen O.p. fast ausnahmslos um Individuen mit kleiner graziler Statur und reichlich entwickeltem Pannikulus; das trifft mit Ausnahme des fehlenden Pannikulus bei Fall 2 auch für unsere Beobachtungen zu (Abb. 1, 2 und 10). Sexuelle Frühentwicklung, über die mehrfach berichtet wurde (*Cronenthal*), findet sich in unserm Material nicht. — Bei der nachfolgenden Würdigung und Besprechung der einzelnen Krankheitszeichen entspricht die Reihenfolge der abnehmenden Häufigkeit der einzelnen Symptome.

Blaue Skleren

Die blauen Skleren (Abb. 3) werden allgemein als das führende Symptom anerkannt und stellen häufig das einzige Zeichen der Erkrankung dar. Die Blaufärbung kann sehr ausgeprägt oder auch nur angedeutet sein und zeigt in vielen Fällen eine schiefergraue Tönung. Bei zweien unserer Kranken konnten wir eine deutliche Intensivierung der Anomalie während der Menses feststellen.

Die blaue Tönung der Skleren ist nicht durch Eigenfarbe bedingt; sie beruht vielmehr auf dem Durchscheinen des normalerweise unsichtbaren Uvealpigments. Es handelt sich demnach um das nämliche optische Phänomen wie beim Mongolenfleck und den durchscheinenden Venen der Haut. Für die Erklärung der blauen Skleren ergeben sich zwei Möglichkeiten: Die Skleren sind abnorm dünn oder sie sind abnorm transparent. Eine Bestimmung der Dicke der Skleren ist am Lebenden kaum möglich, so daß man in dieser Beziehung auf die sehr spärlichen histologischen Untersuchungen angewiesen ist. *Buchanan* fand an einem enukleierten Auge eine um ein Drittel verdünnte Sklera und starke Verminderung der Stützfasern. Diese Befunde wurden später durch *Hay* bestätigt. *Bronson* und *Vogt* dagegen haben bei normaler Dicke eine erhöhte Transparenz festgestellt, die sie auf einen verminderten Kalkgehalt der Sklera zurückführten. Demgegenüber ist festzustellen, daß ein Zusammenhang zwischen der Weißfärbung normaler Skleren und ihrem Kalziumgehalt jedenfalls nicht erwiesen ist, während das Auftreten der Blaufärbung in Abhängigkeit von der Wanddicke aus Befunden bei Staphylom eindeutig hervorgeht. Umschriebene Stellen der Sklera erscheinen dort infolge abnormer Dünne der Wand in blauer Farbe, wobei chemische Veränderungen

im Sinne der Kalziumverminderung in diesen Bezirken ganz unwahrscheinlich sind. Nach den heute vorliegenden Daten scheint die Annahme, daß die Blaufärbung auf einer abnormen Dünnheit der Skleren beruht, besser begründet als diejenige, die von einer abnormen Transparenz ausgeht.

Knochenbrüchigkeit

Ein besonderes Interesse beansprucht die Knochenbrüchigkeit als das praktisch wichtigste Symptom, das die Kranken zum Arzt führt. Aus Zusammenstellungen von *Fuß* und *Carrière* geht hervor, daß in den meisten Familien mit Lobsteinscher O.p. auch Fälle mit blauen Skleren ohne Spontanfrakturen vorkommen. *Fuß* fand Knochenbrüche in 107 von 177 Fällen mit blauen Skleren, *Carrière* in 125 von 267 Fällen. Es darf aber angenommen werden, daß ein grundsätzlicher Unterschied zwischen diesen abortiven Formen mit nur blauen Skleren und dem Vollbild der Lobsteinschen Krankheit nicht besteht, da auch beim Fehlen von manifester Knochenbrüchigkeit dieselben röntgenologischen Skelettveränderungen — wenn auch in geringerem Ausmaße — nachgewiesen werden konnten (*Steinhäuser*).

Die ersten Frakturen treten in der Regel dann auf, wenn das Kind das Gehen erlernt, also zu Beginn des 2. Lebensjahres. In unserem Fall 1 ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß schon im Säuglingsalter Frakturen sich einstellten (s. Anamnese!). Dagegen ist über das Vorkommen intrauteriner Knochenbrüche bei der Lobsteinschen O.p. im Gegensatz zur Osteogenesis imperfecta nichts bekannt. Bei Kindern, die erst im Schulalter Frakturen erleiden, liegt wohl meist ein leichterer Grad der Knochenbrüchigkeit vor, da sich hier die Frakturen auch seltener zu wiederholen scheinen (*Königsfest*). Immerhin sind Beobachtungen bekannt, bei denen sich an die erst spät auftretende erste Fraktur zahlreiche weitere in rascher Folge anschlossen (*Crouzon*). Es bedarf noch der Abklärung, aus welchem Grunde die sicher von Geburt an bestehende Sklettanomalie erst im spätern Kindesalter oder sogar jenseits desselben eine schwere Form annimmt (*Boquet*). Zu denken ist an das Hinzutreten eines, vom Grundleiden unabhängigen, den Knochen schädigenden Faktors (mangelhafte Ernährung; konkomittierende Krankheiten). Für die bekanntgegebenen Fälle, in denen Spontanfrakturen erst nach dem 50. Altersjahr auftreten, scheint mir die Deutung möglich, daß die additive Wirkung der beginnenden Altersosteoporose zum Manifestwerden der vorher latenten Anomalie führt. Es ist aber zu beachten, daß es sich bei diesen „Spätfrakturen" durchaus um exzeptionelle Vorkommnisse handelt, indem in der Regel bei der Lobsteinschen O.p. mit

Einsetzen der Pubertät ein deutliches Zurückgehen der Knochenbrüchigkeit verbunden ist, so daß jenseits des 20. Lebensjahres nur noch selten Spontanfrakturen auftreten.

In unserem Falle 1 e), der seit dem Pubertätsalter keine Frakturen mehr erlitten hat, wo also eine klinische Besserung des Krankheitsbildes offensichtlich ist, zeigen sich merkwürdigerweise trotzdem die typischen Röntgenveränderungen, wenn auch in geringerem Maße.

Wie geringfügige mechanische Einwirkungen bei der Lobsteinschen Krankheit zu Knochenbrüchen führen können, geht auch aus unsern Beobachtungen hervor. Sehr oft ist eine Ursache überhaupt nicht zu eruieren, der Kranke merkt plötzlich, daß er sich eine Fraktur zugezogen hat. Das Schließen einer Türe kann genügen, ebenso das freundschaftliche Beklopfen einer Schulter, sogar eine mit plötzlichem Erschrecken verbundene Muskelanspannung. Vom Stiefelputzen bis zum Blumenpfücken ist wohl fast jede harmlose Beschäftigung des Alltagslebens dem Osteopsathyrotiker schon zum verhängnisvollen „Trauma" geworden. Wie beim Gesunden sind dabei Brüche der langen Röhrenknochen weitaus am häufigsten. Die sichtliche Bevorzugung der untern Extremitäten, wie dies auch in einem unserer Fälle in ausgesprochenem Maße zutraf, steht in einem gewissen Gegensatz zu dem Verhalten beim Gesunden, bei dem Armfrakturen doppelt so häufig sind wie Beinbrüche (*Garré* und *Borchard*). Für dieses gegensätzliche Verhalten fehlt vorläufig eine Erklärung. Möglicherweise hängt dies mit der von uns festgestellten Tatsache zusammen, daß die Porose an den untern Extremitäten viel ausgeprägter ist. Als Prädilektionsstelle im Bereich der obern Extremität wird von *Steinhäuser* und *Königsfest* das Olekranon hervorgehoben. Auch in unserm Beobachtungsmaterial finden sich 2 Frakturen dieser Gegend (Fall 1 h, Fall 2). Brüche der kleinen Extremitätenknochen werden nicht, Metatarsal- und Metakarpalbrüche fast nie beobachtet; Schlüsselbein-, Wirbel-, Becken- und Schädelfrakturen sind selten.

Das bei der O.p. besonders oft beobachtete und deshalb als charakteristisch gewertete Vorkommen von Infraktionen (fractures en bois vert) und Frakturen mit geringer Dislokation der Fragmente beruht auf der Tatsache (Abb. 5), daß hier Knochenbrüche schon durch sehr geringe Gewalteinwirkung zustande kommen, während schwere Frakturen mit starker Dislokation naturgemäß auch bei der O.p. beobachtet werden, sobald sie durch erhebliche Traumen bedingt sind.

Die Heilung der Frakturen erfolgt in der Regel auffallend schnell und leicht mit normaler Kallusbildung, auch in unsern Beobachtungen. Eine Deformation tritt dabei, wenigstens an der

obern Extremität, meist nicht ein. Dabei pflegt die Konsolidierung eine so vollkommene zu sein, daß spätere Frakturen nicht wieder an der nämlichen Stelle erfolgen (Fall 2). Entsprechend diesen Verhältnissen ist die Entwicklung von Pseudarthrosen nur äußerst selten gesehen worden (*Haß*).

Was die *pathologisch-anatomischen Knochenbefunde anbetrifft*, so sind diese nicht sehr zahlreich und in vieler Hinsicht widersprechend. Schon durch *Lobstein* ist darauf hingewiesen worden, daß es sich anatomisch um eine Zunahme der Markräume auf Kosten der Kortikalis handelt, die infolgedessen außerordentlich dünn erscheint. Während hierüber bei den meisten Autoren (*Looser*, *Doering* etc.) Uebereinstimmung herrscht, gehen die Ansichten über das histologische Bild wesentlich auseinander. Die Osteoblasten wurden teils vermehrt, teils vermindert, meist aber wie die Osteoklasten in normaler Anzahl gefunden. Nennenswerte morphologische Veränderungen sind an keiner der beiden Zellarten gefunden worden. Das Mark zeigt einzig im Bereich der starken Verkrümmungen Tendenz zu fibröser Umwandlung, während in den übrigen Bezirken keine abnormen Veränderungen festzustellen sind.

Abnorme Biegsamkeit der Knochen

Eine primäre, nicht frakturbedingte Verbiegung der langen Röhrenknochen ist ein recht häufiger Befund (Abb. 5, 10, 11). Typische Deformitäten ergeben sich vor allem am Femur (Hirtenstabform) und an der Tibia (Säbelscheidenform). In beiden Fällen handelt es sich um eine Uebersteigerung der normalerweise vorhandenen Schaftkrümmung infolge abnormer Weichheit der Knochen. Am Uebergang vom mittleren zum untern Drittel besitzt die Tibia ihren geringsten Querschnitt, so daß die Biegung hier auch am stärksten ausgeprägt ist. Die Tatsache, daß die Verbiegungen auch bei der bettlägerigen O.p., bei der statische Momente von vornherein auszuschließen sind, eintreten, läßt das Zustandekommen durch bloßen Muskeltonus als annehmbar erscheinen. In unserem Fall 2 entwickelte sich z. B. eine Säbelscheidentibia während einer Periode dauernder Bettruhe.

Als zweite, wahrscheinlich ebenfalls auf abnormer Biegsamkeit der Knochen beruhende Erscheinung sei die unter dem Namen *Crane à rebord* beschriebene Schädeldeformität erwähnt. Wir finden hier einen von der Glabella bis zum Hinterhauptshöcker zirkulär verlaufenden Knochenwulst, der im Röntgenbild wie eine Hutkrempe erscheint. Aus der ersten Beschreibung von *Stenvers* geht hervor, daß dieser Autor sich die Entstehung dieses Wulstes passiv, gleichsam durch Hinausgedrücktwerden dieser Schädelpartie vor-

stellt. Auch wir sind der Ansicht, daß es sich hier nicht um einen pathologischen Wachstumsprozeß handelt — ein solcher wäre in das Krankheitsbild der Osteopsathyrose gar nicht einzureihen — sondern um eine sekundäre Erscheinung, deren Genese allerdings noch wenig durchsichtig ist. Jedenfalls dürfte es sich aber bei der Hutkrempenbildung um einen passiven Prozeß an abnorm biegsamen Knochen handeln.

Röntgenbefunde

In erster Linie fällt die starke allgemeine Porose aller Skelettteile auf; die Knochenstruktur erscheint aufgelockert, der Markraum relativ zu der stark verdünnten Kortikalis verbreitert. Das Längenwachstum der langen Röhrenknochen ist trotz der häufigen Frakturen normal, das Dickenwachstum dagegen stark zurückgeblieben, so daß eine auffallend zierliche Knochenform zustande kommt; Fibula und insbesondere Metakarpal- und Metatarsalknochen können oft in Streichholzdicke erscheinen (Abb. 6, 7, 8, 11). Die Epiphysenknorpel zeigen meist normale Struktur, sind nicht verbreitert und weisen eine deutlich ausgeprägte, präparatorische Verkalkungszone auf. Das System der Knochenbälkchen ist zwar angedeutet, diese selbst sind aber stark verschmälert und unregelmäßig angeordnet. Häufig wird eine konkave Eindellung der Schlußplatten der Wirbel durch die Bandscheiben unter Bildung von sogenannten Fischwirbeln beobachtet, wie in unserem Fall 1 (Abb. 9).

In unsern Beobachtungen war die Porose im Bereich der untern Extremität bedeutend stärker ausgeprägt als an der obern Extremität. Eine Ausnahme bildeten hier nur die Verhältnisse bei Fall 1 e, der schon seit Jahren keine spontanen Frakturen mehr erlitten hat.

Schwerhörigkeit

Die *Schwerhörigkeit*, deren Zusammenhang mit den blauen Skleren und der Knochenbrüchigkeit erstmals durch *Adair-Dighton* (1912) und später durch *van der Hoeve* und *de Kleijn* nachgewiesen wurde, ist wohl deshalb so lange den verschiedenen Untersuchern als Symptom der Lobsteinschen Krankheit entgangen, weil es sich hier um eine in der Regel erst im spätern Alter manifest werdende Erscheinung handelt, die überdies keineswegs ein obligates Zeichen ist, sondern nur einen kleinen Prozentsatz der Kranken betrifft. Nach einer Zusammenstellung von *Fuß* findet sich Schwerhörigkeit in einem Viertel der Fälle mit blauen Skleren, nach *Carrière* in 20%. *Ruttin* beobachtete das Auftreten der Schwerhörigkeit in verschiedenen Lebensaltern (11 Jahre, 75 Jahre,

46 Jahre). *Bigler* berichtet von einem Jungen, der mit 13 Jahren schwerhörig wurde. Beobachtungen an noch jüngeren Individuen fehlen.

Der klinische Befund fehlender Luftleitung bei erhaltener Knochenleitung ließ eine Otosklerose a priori annehmen (*Bronzon, van der Hoeve, Crouzon* etc.). Schon *Stenvers* stellte radiologisch starke Kalkablagerungen in der Gegend des Felsenbeins fest, doch konnte erst *Ruttin* und später *Bigler* den histologischen Nachweis der Otosklerose erbringen.

Der Annahme einer Otosklerose widersprechen *Apert* und *Le Mée*, die eine Mittelohrschwerhörigkeit annehmen, bedingt durch die Schiefstellung der abnorm dünnen Trommelfelle und die abnorme Schlaffheit der Bänder zwischen den Gehörknöchelchen. Die Schiefstellung der Trommelfelle wurde von *Apert* auf den Krempenschädel (crâne à rebord), der eine Ausbuchtung der temporalen Schädelpartien zur Folge hat, zurückgeführt. Diese Annahme ist aber in keiner Weise durch anatomische Befunde gestützt, auch steht ihr der eindeutige Nachweis einer Otosklerose in vielen Fällen gegenüber, ebenso die Tatsache, daß Schwerhörigkeit ohne Krampenschädel beobachtet wird, wie in unserm Falle 1 e. Die ganz vereinzelten Angaben über Innenohrschwerhörigkeit bei Lobsteinscher Krankheit erscheinen ungenügend begründet. Es würde sich außerdem um das einzige nicht mesenchymale, bei der O.p. mitergriffene Organ handeln.

Blaue Trommelfelle

1937 beobachteten *Cornil, Berthier* und *Sild* in 4 gesicherten Fällen von Lobsteinscher Krankheit eine deutliche Blaufärbung der Trommelfelle. Bei ganz normaler Stellung der Trommelfelle, was gegenüber der erwähnten Annahme von *Apert* hervorgehoben werden soll, zeigten diese am untern Rand einen deutlich blau gefärbten Bezirk in Form eines nach unten gerichteten Halbmonds (Abb. 4). Diese Befunde wurden später durch *Crouzon* bestätigt. In mehr oder weniger ausgesprochenem Maße fanden sich diese Zeichen in 4 von unsern 6 Beobachtungen, so daß es sich, soweit unser kleines Material eine Beurteilung zuläßt, um kein seltenes Symptom der O.p. zu handeln scheint. In Analogie zu den blauen Skleren ist auch hier ein Durchscheinen des dunklen Mittelohrraumes durch die abnorm dünnen Trommelfelle und nicht eine blaue Eigenfarbe derselben anzunehmen.

Anderweitige Anomalien

Zu den Hauptsymptomen — blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit, Schwerhörigkeit, zu denen wir auch die blauen Trommelfelle

zählen dürfen — kommen andere Erscheinungen, unter denen besonders eine gewisse *Schlaffheit der Gelenke* hervorgehoben werden soll, die ungewöhnliche Verrenkungen der Glieder ermöglicht, die aber auch zu Luxationen Anlaß geben kann. In ausgesprochenem Maße findet sich diese Erscheinung bei Kindern, die oft eigentliche Schlangenmenschkünste auszuführen vermögen.

Larat, *Voisin* und *Tixier* fanden qualitative *Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit* der Muskulatur mit wurmförmiger Zuckung. *Cornil*, *Berthier* und *Sild* dagegen stellten nur eine diffuse, nicht degenerative Muskelatrophie fest ohne qualitative Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit, was auch für unsere eigenen Beobachtungen zutrifft. Es ist noch nicht abgeklärt, ob diese einfache Muskelatrophie, die übrigens keinen regelmäßigen Befund darzustellen scheint, auf die durch das Grundleiden bedingte Verminderung der körperlichen Betätigung zurückzuführen ist, oder ob es sich dabei um eine der Knochenanomalie parallel gehende mangelhafte Anlage der Muskulatur handelt, was von *K. H. Bauer* — übrigens auch für den Gefäßapparat — postuliert wird. Das Zusammentreffen von Syndaktylie mit Lobsteinscher Krankheit wurde von *van der Hoeve* beobachtet, außerdem wurden auch angeborene Mißbildungen des Herzens (*Ruttin*), Spina bifida (*Bolten*) und Astigmatismus bei O.p. beschrieben.

Blutbefunde

Die meisten Autoren, wie auch wir selbst, fanden vollkommen normale Verhältnisse für das rote und weiße Blutbild. Eosinophilie bei normalen Leukozytenzahlen wird erwähnt (*Königsfest*), doch ist darauf hinzuweisen, daß Eosinophilie bei Kindern eine häufige und deshalb kaum zu verwertende Erscheinung darstellt (Parasiten!). Der von *Glanzmann* in einem Fall festgestellte Befund vermehrter und morphologisch veränderter Thrombozyten fand in unserm Material keine Bestätigung. Für die bei Fall 1 und 2 dauernd bestehende mäßige Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsreaktion, die sich auch in der Kasuistik der Literatur wiederholt findet, fehlt eine Erklärung.

Mineral- und Phosphatasegehalt im Serum

Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die Mineral- und Phosphatasewerte[3]) im Serum unserer Fälle.

[3]) Die Serumanalysen wurden im chemischen Laboratorium des Institutes für interne Veterinär-Medizin der Universität Zürich durchgeführt. Wir sprechen dem Vorstand dieses Institutes, Herrn Prof. Dr. *A. Krupski*, sowie dem Leiter des Laboratoriums, Herrn Priv.-Doz. Dr. *Almasy*, unseren besten Dank aus.

Versuchsperson	Ca mg%	Mg mg%	Anorg. P. mg%	Phosphatase Bodansky E.
Marie-L. M. (Fall 1) (10jährig)	11,77	2,42	6,4	12,0
Fall 1 c) 32jährig	9,95	2,52	2,92	1,55
„ 1 e) 34 „	10,31	2,67	2,84	3,1
„ 1 h) 12 „	10,99	3,07	5,42	7,98
Isaie M. (Fall 2)	11,65	3,17	6,73	9,86

Resultate: Die Kalzium- und Phosphorwerte liegen durchaus im Bereich der Norm, entsprechend übereinstimmenden Angaben der Literatur. Auch die Magnesiumwerte, über die wir in der Literatur der O.p. keine Angaben finden konnten, sind als normal zu bezeichnen.

Phosphatase (nach *Bodansky*): Von *Bodansky* wurden folgende Normalwerte angegeben: Erwachsene 2 –3,5, Kinder 5—7 E. In 3 von 5 untersuchten Fällen von O.p. fand er den Phosphatasegehalt deutlich erhöht (5jg. — 19 E., 7jg. — 18 E., 5jg. — 9,9 E.), während die Werte bei einem 38jg. mit 2,4 E. und bei einem 3jg. mit 7 E. als normal zu bezeichnen sind.

In unserem Material fand sich bei 2 Kindern (9- und 10jg.) ein um 100% erhöhter Wert, bei einem 12jg. Knaben ein an der obern Grenze der Norm stehender Wert, während der Phosphatasegehalt bei 2 Erwachsenen normal gefunden wurde.

Alkalireserve: Vereinzelt vorliegende Angaben über Bestimmung der Alkalireserve ergeben keine abnormen Werte.

III. Pathogenese

Die Frage der Aetiologie ist entschieden durch den heute eindeutig gelieferten Nachweis des den Mendelschen Gesetzen folgenden Erbganges der O.p. (*Lobstein*). Frühere Annahmen, welche für die Entstehung der O.P. exogene Faktoren (Heredosyphilis, Avitaminosen, Erkrankung verschiedenster endokriner Organe) verantwortlich machen wollten, fallen damit endgültig dahin.

Hinsichtlich der *Vererbungsverhältnisse* bei O.p. steht heute fest: 1. Jede Sippe läßt sich auf einen gemeinsamen Ahn zurückführen. 2. Aus den sehr zahlreichen Angaben der Literatur — *Fuß* bringt z. B. eine Zusammenstellung von 89 Familien mit über 1000 Mitgliedern — geht eindeutig hervor, daß die O.p. zu 50% auf die Nachkommenschaft übertragen wird (siehe hierzu auch Stammbaum unseres Falles 1). 3. Beide Geschlechter sind in gleicher Weise betroffen. 4. Die Nachkommen derjenigen Glieder einer Sippe, die selbst keine Zeichen der O.p. aufweisen, bleiben von der Affektion verschont, d. h. die O.p. wird nur von den Trägern des Leidens weiter vererbt. Alle diese Symptome sind

charakteristisch für einen dominanten Erbgang. Die Tatsache, daß die blauen Skleren als führendes Symptom sich bei allen Trägern einer O.p. (*Lobstein*) finden, während die Knochenbrüchigkeit nur in einem Teil der Fälle beobachtet wird und die Schwerhörigkeit noch seltener auftritt, könnte zu der Annahme einer Vielheit beteiligter Gene führen. Damit wäre aber schwer erklärlich, warum durch Mutation immer wieder die gleichen Symptomenkombinationen hervorgerufen würden. Es müßten, wenn eine Vielheit von Genen im Spiele wäre, z. B. auch Fälle von familiärer vererbbarer Knochenbrüchigkeit ohne blaue Skleren bekannt sein. Dies ist jedoch nicht der Fall. Der Einwand, daß in O.p.-Familien Fälle mit blauen Skleren, aber ohne Knochenbrüchigkeit vorkommen, ist deshalb nicht stichhaltig, weil, wie schon erwähnt, durch radiologische Untersuchung gezeigt werden kann, daß die Knochenerkrankung hier nicht fehlt, sondern nur in geringerem Maße ausgeprägt ist. Außerdem zeigt die Deszendenz solcher Abortivfälle, daß das Symptom der Knochenbrüchigkeit nicht aus dem Erbgang verschwunden, sondern nur vorübergehend in seiner Expressivität zurückgetreten ist. Siehe hierzu z. B. unsere erste Beobachtung, bei der Frakturen in der 1. und 3. Generation sehr zahlreich auftraten, in der 2. Generation aber fast vollkommen fehlten. In Analogie zu den Ergebnissen der experimentellen Erbforschung, welche zeigen, daß die Mutation eines Gens in den meisten Fällen nicht nur zu einer einzigen, sondern zu einer Mehrzahl von Veränderungen führt (polyphäne Wirkung eines Gens), darf auch die O.p. auf die Mutation eines einzelnen Gens zurückgeführt werden.

Die Einordnung unseres scheinbar sporadischen Falles 2 bietet gewisse Schwierigkeiten. Sofern es sich hier um eine idiopathische hereditäre O.p. handelt — und diese Annahme ist jedenfalls bei der vollkommenen Uebereinstimmung des klinischen Symptomenbildes durchaus gegeben — müßte für diesen Fall das erste Auftreten der Mutation postuliert werden. Denkbar wäre allerdings auch, daß — obschon in der unserer Nachforschung zugänglichen Verwandtschaft keine weitern Fälle ermittelt werden konnten — die O.p. hier ausnahmsweise einem rezessiven Erbgang folgen würde. Auch hierfür liegen analoge Beispiele in der experimentellen Erbforschung vor, die zeigen, daß eine Mutation sogar im gleichen Stammbaum wechselnd rezessiv oder dominant auftreten kann. Eine Entscheidung dieser Frage wäre erst möglich, wenn weitere Generationen beobachtet werden könnten. Als dritte Möglichkeit ist das Vorliegen einer sporadischen, nicht erblichen O.p. zu erwägen.

Es soll hier erwähnt werden, daß wahrscheinlich viele der in der Literatur angeführten Fälle von sogenannter sporadischer O.p.

ohne genügende Begründung als nicht erblich bezeichnet worden sind. Ein rezessiv erbliches Leiden kann in langer Generationenfolge unbemerkt bleiben und erst dann, wenn beide Eltern Träger dieses Erbfaktors sind, ist die Möglichkeit des Manifestwerdens bei der Nachkommenschaft gegeben und zwar auch da nur in 25% der Fälle.

Beziehungen zwischen Osteogenesis imperfecta (Vrolik) und Osteopsathyrosis (Lobstein)

Im Schrifttum wird vielfach in irrtümlicher Weise die Lobsteinsche Osteopsathyrosis als eine Spätform der Osteogenesis imperfecta (O.i.) dargestellt. Tatsächlich besteht eine scheinbar weitgehende Uebereinstimmung zwischen beiden Krankheitsbildern, bei beiden ist die Knochenbrüchigkeit das eindrücklichste Symptom; bei der O.i. sind in einzelnen Beobachtungen ebenfalls blaue Skleren festgestellt worden. Nun ist aber auch beim gesunden Säugling eine — im Verlauf weniger Jahre wieder verschwindende — Blaufärbung der Skleren kein seltener Befund. Damit verliert dieses Zeichen im frühen Kindesalter seinen diagnostischen Wert. Als wichtigstes Argument für die Identität der beiden Leiden wird die vollkommene Uebereinstimmung der pathologisch-anatomischen Befunde ins Feld geführt. Gegen diese Auffassung ist einzuwenden, daß weitgehende pathol.-anatomische Uebereinstimmung — wie zahlreiche Beispiele der menschlichen Pathologie zeigen — nicht Wesensgleichheit zu bedeuten braucht. Bei genauer Prüfung der beiden Affektionen ergeben sich ausreichende Kriterien für ihre grundsätzliche Trennung: diese betreffen einmal das Längenwachstum der Knochen, das bei O.p. nicht gestört ist, während bei der O.i. die Knochen ausgesprochen kurz und gedrungen sind. Im fernern besteht ein Gegensatz hinsichtlich des Zeitpunktes, in dem die Knochenbrüchigkeit manifest wird: Frakturen vorwiegend während des intrauterinen Lebens bei der O.i., erst nach der Geburt, meist erst im 2. Lebensjahr beginnend, bei der O.p. Exquisiter Letalfaktor bei O.i., indem die Kinder ausnahmslos vor oder bald nach der Geburt (spätestens mit 4 Jahren!) sterben. Bei O.p. besteht dagegen kein Letalfaktor. Dazu kommt, daß aus Familien mit Lobsteinscher O.p. noch kein Fall von O.i. beschrieben worden ist. Aus diesen Gründen darf heute die Identität von Osteopsathyrosis Lobstein und Osteogenesis imperfecta Vrolik mit Bestimmtheit abgelehnt werden, wie dies auch durch andere Autoren (*Glanzmann* u. a.) geschehen ist.

IV. Therapie

Die Therapie einer vererbten konstitutionellen Anomalie hat naturgemäß wenig Erfolgsaussichten. Trotzdem sind Versuche, das praktisch wichtigste Symptom, die Knochenbrüchigkeit, zu beeinflussen, immer wieder unternommen worden.

Hormontherapie: Im Hinblick auf den engen Zusammenhang zwischen Parathyreoidea und Kalkstoffwechsel wurde sowohl die Zufuhr von Parathormon, wie auch die Implantation von Epithelkörperchen empfohlen (*Crouzon*, *Donati*). Ein therapeutischer Effekt ist damit nicht erzielt worden, was übrigens zu erwarten war, da der normale Kalk- und Phosphorgehalt des Blutes bei der O.p. keine Anhaltspunkte für eine Fehlleistung der Parathyreoidea gibt, weder im Sinne einer Unter-, noch im Sinne einer Ueberfunktion. Eine Mitteilung von *Carrière*, der bei einer O.p. ein Adenom der Parathyreoidea sah und nach dessen Entfernung eine „Besserung des Zustandes" beobachtete, die allerdings nur darin bestand, daß in den Monaten nach dem Eingriff keine neuen Frakturen auftraten, ist demnach schwer deutbar, umso mehr als der Hyperparathyreoidismus nicht zu O.p., sondern zu Recklinghausenscher Ostitis fibrosa cystica führt. — *Hansen* erzielte mit konzentriertem Thymusextrakt keinen Erfolg. — Von der Beobachtung ausgehend, daß mit Eintritt der Pubertät häufig ein Rückgang der Knochenbrüchigkeit verbunden ist, wurden therapeutische Versuche mit Ovarial- und Hodenpräparaten (*Kaplan*) vorgenommen, mit negativem Erfolg. Andererseits haben die Erfahrungen in der Behandlung der Osteomalazie zu Versuchen mit Kastrationsbestrahlung (*Königsfest*) der Ovarien und Testes Anlaß gegeben; damit erzielte man aber nicht nur keine Besserung der Knochenbrüchigkeit, sondern es trat im Anschluß daran eine verstärkte Entkalkung auf. Ebenfalls ohne Wirkung sind Nebennieren-, Thyreoidea- und Hypophysenextrakte angewandt worden.

Breuer schrieb dem Strontium einen formativen Reiz auf das Knochengewebe zu und glaubte damit eine bessere Kalkimprägnierung des Knochens herbeiführen zu können. Ueberzeugende Röntgenbilder — und nur diese entscheiden über die Wirksamkeit einer Behandlung — sind nicht beigebracht worden.

Zufuhr von Vitamin D, z. T. in Verbindung mit Kalzium- und Phosphor, wurde von verschiedenen Autoren (*Mouriquand*, *Fleming*, *Czerny* etc.) und neuerdings von *Taylor* empfohlen. Die Erfahrungen mit dem Vitamin D-Stoß bei der Rachitis haben uns veranlaßt, diesen auch bei der Lobsteinschen Krankheit durchzuführen, bei der er unseres Wissens noch nie versucht wurde. Wir verabfolgten bei unserem Fall 1 a während 6 Tagen 6 Tropfen eines

Hochkonzentrats von Vitamin D „Wander" (1 ccm = 600,000 Einheiten) insgesamt 900,000 IE Vit. D. Vor, während und nach dem Vitamin-Stoß wurde die Kalzium-Phosphor- und Magnesiumbilanz verfolgt, über deren Ergebnisse an anderer Stelle berichtet werden soll. Röntgenkontrollen vor und nach der Vit. D.-Therapie zeigten uns aber keine Aenderung in der Struktur oder dem Kalkgehalt des Knochens. Dagegen erwies sich, daß der vorher erhöhte Phosphatasegehalt des Serums unter dem Einfluß des Vit. D-Stoßes vorübergehend auf normale Werte absank, um dann allerdings rasch wieder die frühere abnorme Höhe zu erreichen. Es bleibt zu versuchen, ob durch die protrahierte Darreichung von Vit. D in kleinerer Dosierung eine anhaltende Senkung der Phosphatase und gleichzeitig eine Beeinflussung des Knochenaufbaues erzielt werden kann. Diese Therapie ist gegenwärtig bei unsern Kranken noch im Gang.

Eine überzeugende therapeutische Beeinflussung der Knochenbrüchigkeit bei der Lobsteinschen O.p. ist bis heute nicht erzielt worden. Kriterium einer Besserung ist nicht das Ausbleiben von Frakturen während einer bestimmten Zeitperiode, da deren Auftreten an viele Zufälligkeiten gebunden ist. Entscheidend für die Beeinflussung der Knochenbrüchigkeit wäre ein deutlicher Wandel im radiologischen Knochenbild; diese Forderung hat bis jetzt keine Behandlungsmethode erfüllt.

Andersen: Jb. Kinderhk. **144** (1934/35). — *Apert:* Presse méd. **1928,** 51. — *K. H. Bauer:* Dtsch. Z. Chir. **160** (1920). — *Biering:* Acta chir. scand (Schwd.) **70** (1933). — *Bigler:* Z. Hals- usw. Hk. **1923.** — *Blencke:* Z. orthop. Chir. **45** (1924). — *Bodansky:* Arch. int. Med. **54** (1934). — *Bolten:* Ndld. Tschr. Geneesk. **1918.** — *Boquet:* Thèse de Paris, **1932,** 492. — *Bronson:* Edinbgh. med. J. **1917.** — *Breuer:* Dtsch. med. Wschr. **56** (1930). — *Buchanan:* Trans. ophtalm. Soc. **1913,** zit. nach *Königsfest.* — *Carrière, Delannoy* et *Huriez:* Presse méd. **1937.** — *Carrière, Huriez* et *Hocq:* La Maladie de Lobstein. Doin, Paris 1938. — *Clément:* Presse méd. **1937,** 41. — *Cornil, Berthier* und *Sild:* Rev. neur. (Fr.) **1937.** — *Cottin:* Rev. méd. Suisse rom. **1937.** — *Cronenthal:* Dtsch. Arch. klin. Med. **1932.** — *Crouzon:* Rev. neur. (Fr.) **1936.** — *Doering:* Dtsch. Z. Chir. **77** (1905). — *Donati:* Congrès de chir. de Caire 1936. — *Eddowes:* Brit. med. J. **1900.** — *Ekman:* Diss. med. Upsala 1788, zit. nach *Looser.* — *Fischl:* Grundriß der Entw. des Menschen. Springer, Berlin 1931. — *Fleming:* J. Bone Surg. (Am.) **1937.** — *Franke:* Z. orthop. Chir. **41** (1921). — *Friant:* Thèse de Paris **1935,** 510. — *Fuß:* Dtsch. Z. Chir. **45** (1935). — *Garré* und *Borchard:* Lehrbuch der Chirurgie 1931. — *Geipert:* Z. menschl. Vererb-. u. Konstit.lehre **19** (1936). — *Glanzmann:* Schweiz. med. Wschr. **1936,** 46. — *Hanson:* Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **1936.** — *Haß:* Med. Klin. **1919,** 44. — *Hills* und *McLanahan:* Arch. int. Med. **1937.** — *v. d. Hoeve* und *de Kleijn:* Graefes Arch. **1918.** — *Horowitz:* Thèse de Paris **1936,** 390. — *Kaplan:* J. Bone Surg. (Am.) **16** (1934). — *Key:* Arch. Surg. (Am.) **13** (1925). — *Kienböck:* Fschr. Röntgenstr. **15** (1910). — *Königsfest:* Bruns' Beitr. **150** (1930). — *Kraus:* Arch. path. Anat. **1930.** — *Larat, Voisin* et *Tixier:* Soc. de Biol. **1909.** — *Lesné, Hutinel* et *Dreyfus:* Bull. Soc. pédiatr.

1929, 7. — *Lobstein:* Lehrbuch der path. Anat. Straßburg 1833, zit. nach *Looser.* — *Looser:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **61** (1906). — *Lyssunkin:* Frankf. Z. Path. **49** (1936). — *Maia:* Thèse de Paris **1920,** 343. — *Mastromarino:* Arch. Ortop. (It.) **1937.** — *Mondor* et *Sicard:* Presse méd. **1933,** 92. — *Mouriquand* et *Weill:* Traité de méd. des Enfants 1934. — *Naegeli:* Allg. Konstitutionslehre. Springer, Berlin 1934. — *Pasteur-Valléry-Radot* et *Mawas:* Bull. mém. Soc. Hôp. Paris **1928.** — *Peter:* Z. Augenhk. **1913.** — *Ruttin:* Arch. Ohr- usw. Hk. **141** (1936). — *Semah:* Riv. Clin. pediatr. **36** (1938). — *Shaffer:* Zit. nach *Naegeli,* Konstitutionslehre. — *Steinhäuser:* Bruns' Beitr. **150** (1930). — *Stenvers:* Graefes Arch. **1918.** — *Stevenson* und *Cuthbertsen:* Lancet **1** (1931). — *Spurway:* Brit. med. J. **1896.** — *Schultze:* Arch. klin. Chir. **47** (1894). — *Schinz:* Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Thieme, Leipzig 1928. — *Taylor:* Arch. int. Med. **63** (1939). — *Voorhoeve:* D. Arch. klin. Med. **110** (1913). — *Wolff:* Rev. neur. (Fr.) **1936.** — *Zondek:* Wien. klin. Wschr. **49** (1936).